# Regulação da pressão arterial a curto e longo prazo

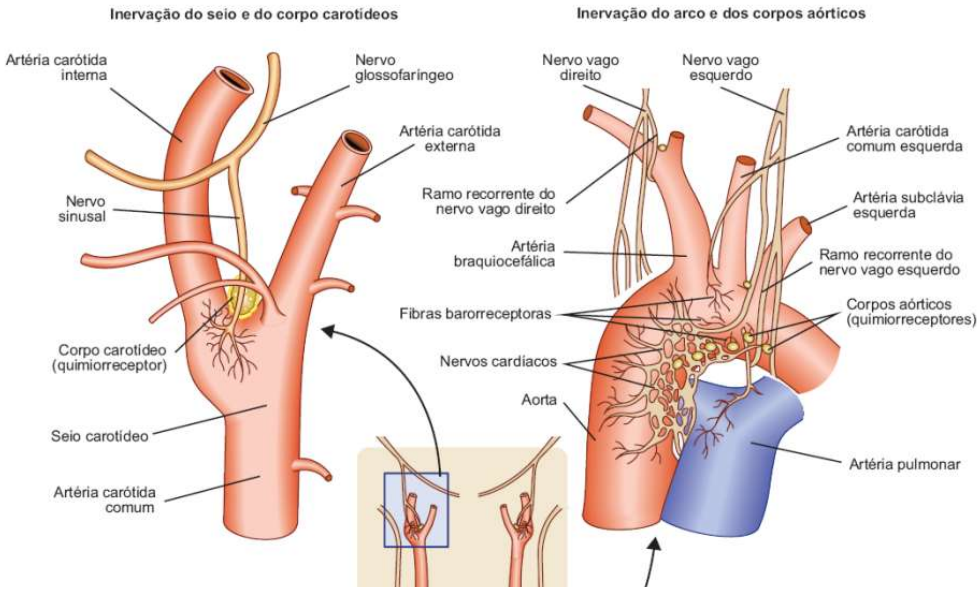
- ➔ No sistema circulatório, a pressão pode ser entendida como a força que o volume sanguíneo exerce contra as paredes dos vasos, por unidade de área. No entanto, a pressão sanguínea pode também ser interpretada como a força motriz que gera fluxo, ou seja, que mantém a circulação sanguínea.
- ➔ A variabilidade da pressão arterial deve ser constantemente monitorada e regulada para a **manutenção da perfusão tecidual**.
- ➔ PSA = DC x RVPT = VS x FC x RVPT
    - PSA: pressão sanguínea arterial
    - DC: débito cardíaco
    - RVPT: resistência vascular periférica total
- ➔ Quando nos referimos à pressão do sistema cardiovascular, denominamos de pressão arterial (PA), pois são as artérias e arteríolas que conferem a maior resistência hidráulica ao fluxo sanguíneo.
- ➔ Os principais fatores associados à regulação da pressão arterial são:
    - Força de contração e frequência cardíaca
    - Resistência vascular periférica total
    - Volume sanguíneo
- ➔ Tais fatores são regulados por mecanismos neurais, hormonais e ou renais.
- ➔ A frequência cardíaca é regulada de acordo com o tônus simpático.
- ➔ A resistência periférica é regulada de acordo com o estado contrátil das fibras musculares lisas vasculares (vasoconstrição ou vasodilatação).
    - A alteração do calibre do vaso sanguíneo é regulado por fatores locais (endoteliais) e sistêmicos (humorais e neurais).
- ➔ O volume sanguíneo está intimamente relacionado com mecanismos renais regulatórios da PA.

## Mecanismos de regulação da PA a curto prazo (controle neural da pressão arterial)

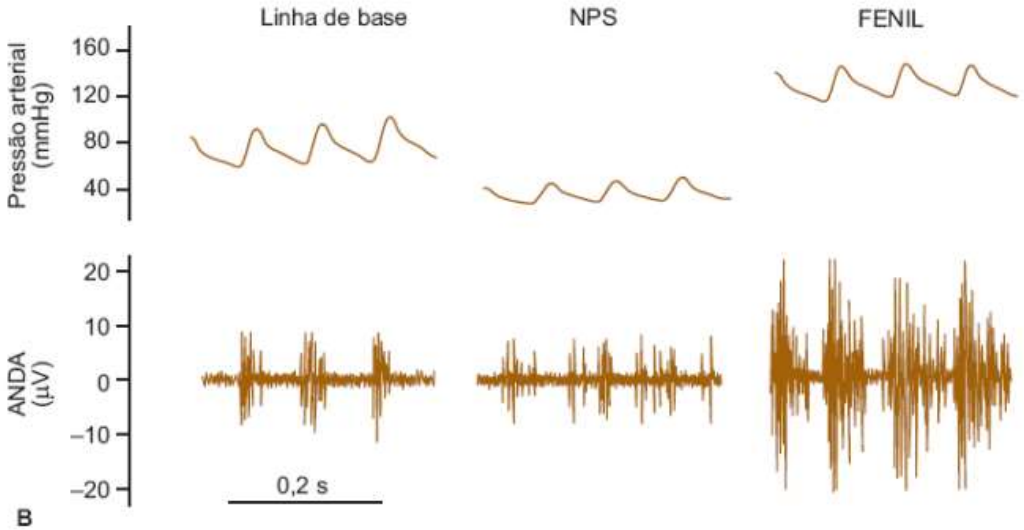
- ➔ A regulação da pressão a curto prazo ocorre basicamente por meio de mecanismos neurais.
- ➔ A variação da pressão arterial desencadeia uma aferência neural ou uma alteração da frequência de despolarização de vias aferentes já estabelecidas, cuja resposta efetora, via sistema nervoso autônomo, atua diretamente sobre a resistência periférica total e a capacidade de bombeamento do coração.
- ➔ Correção rápida (segundos, minutos) dos desvios da PA (mecanismos de controle rápido).
- ➔ São **adaptáveis** e, dessa forma, efetivos no controle da PA somente em curto e médio prazo.

### Reflexo Barorreceptor (barorreflexo)

- Barorreceptores (mecanorreceptores) arteriais -> presentes no seio carotídeo (aferência via nervo glossofaríngeo) e no arco aórtico (aferência via nervo depressor aórtico, um ramo do nervo vago).



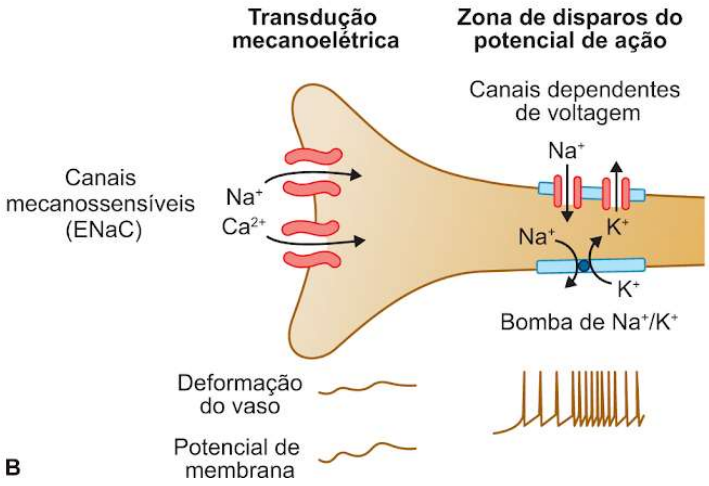

- Os barorreceptores são ativados a cada sístole cardíaca.
- Os potenciais de ação gerados são proporcionais ao grau de deformação dos vasos arteriais, assim, quanto maior a pressão intravascular -> maior a deformação (estiramento) da parede do vaso sanguíneo -> maior o influxo de íons catiônicos nos terminais livres -> maior alteração do potencial de membrana -> maior potencial de ação, associado ao aumento da frequência de despolarização.
- Isto é, o aumento da pressão arterial proporcionará potenciais de ação com maiores amplitudes, além do aumento da frequência de despolarização dos barorreceptores arteriais. Por outro lado, uma diminuição da pressão arterial provoca uma redução da frequência de disparo do potencial de ação desses mecanorreceptores.



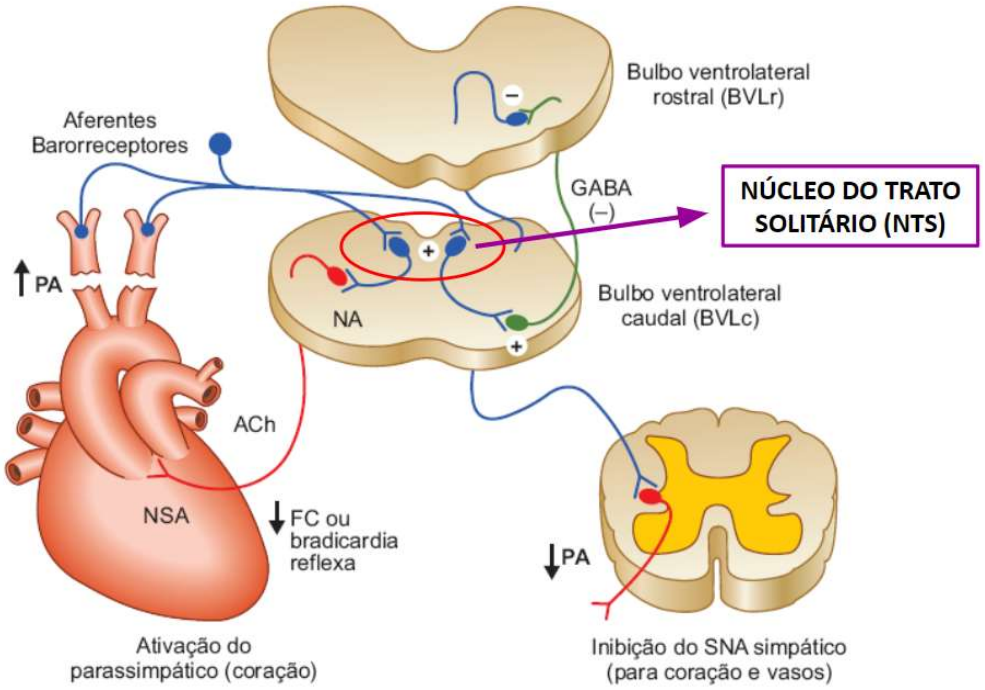

*ANDA: atividade do nervo depressor aórtico*
*Linha de base: níveis bases de pressão arterial*
*NPS: agente vasodilatador (hipotensão arterial)*
*FENIL: agente vasoconstritor (hipertensão arterial)*

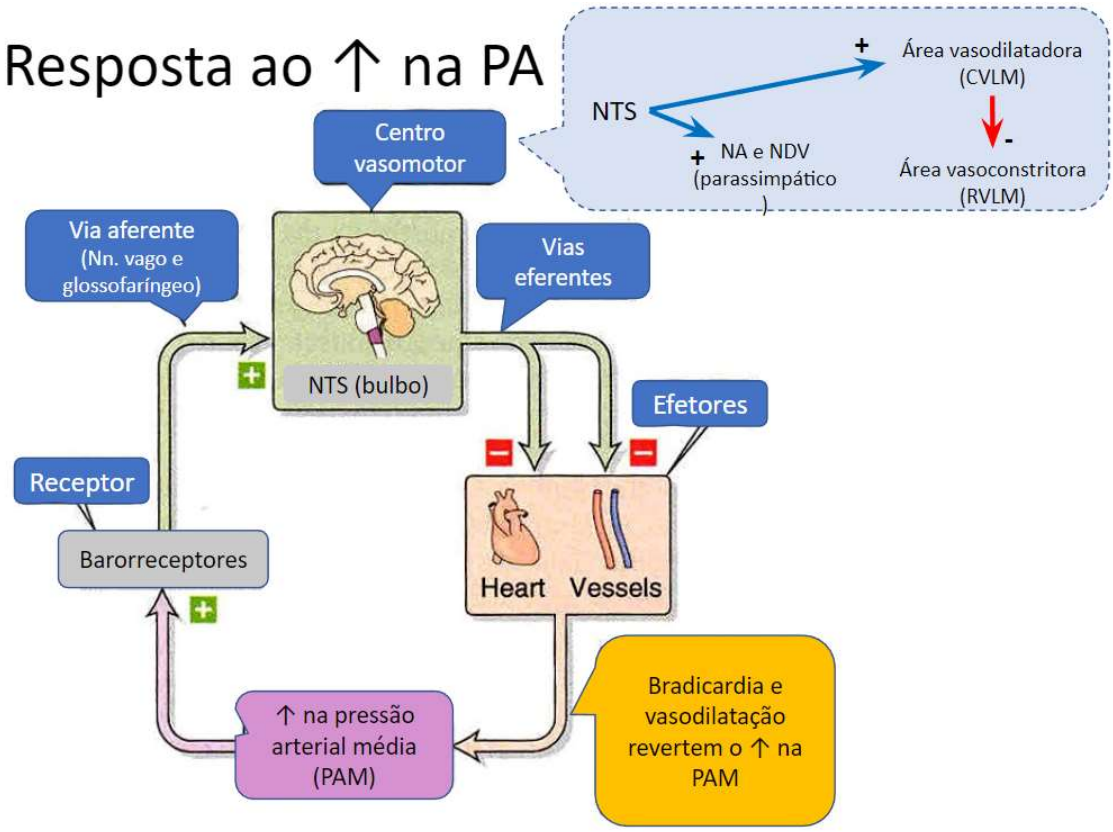
Maria Gabriella Pereira dos Santos

- Transdução mecanoelétrica
  - ➢ Deformação/distensão da parede do vaso sanguíneo ou da câmara ventricular induz à abertura de canais iônicos permeáveis a cátions (sódio e cálcio) sensíveis à deformação (receptores mecanossensíveis).
  - ➢ Estiramento do vaso -> abertura de canais de sódio e cálcio mecanossensíveis -> despolarização da célula -> abertura de canais de sódio voltagem-dependentes -> potencial de ação.




- As aferências provenientes desses barorreceptores ascendem até o núcleo do trato solitário (NTS) localizado no bulbo ventrolateral caudal (BVLc).
- A fibra aferente faz sinapse com:
  - ➢ Núcleo ambíguo (neurônio eferente parassimpático) e núcleo dorsal do vago (associado à estimulação parassimpática do miocárdio) -> bradicardia reflexa.
  - ➢ Neurônio inibitório, o qual, por sua vez, realiza sinapse com um neurônio eferente simpático localizado no bulbo ventrolateral rostral (BVLr) -> inibição do tônus simpático -> diminuição da frequência cardíaca e vasodilatação.
    - ★ O neurônio que sai do BVLr faz sinapse com um neurônio pré-ganglionar simpático localizado na medula espinal.

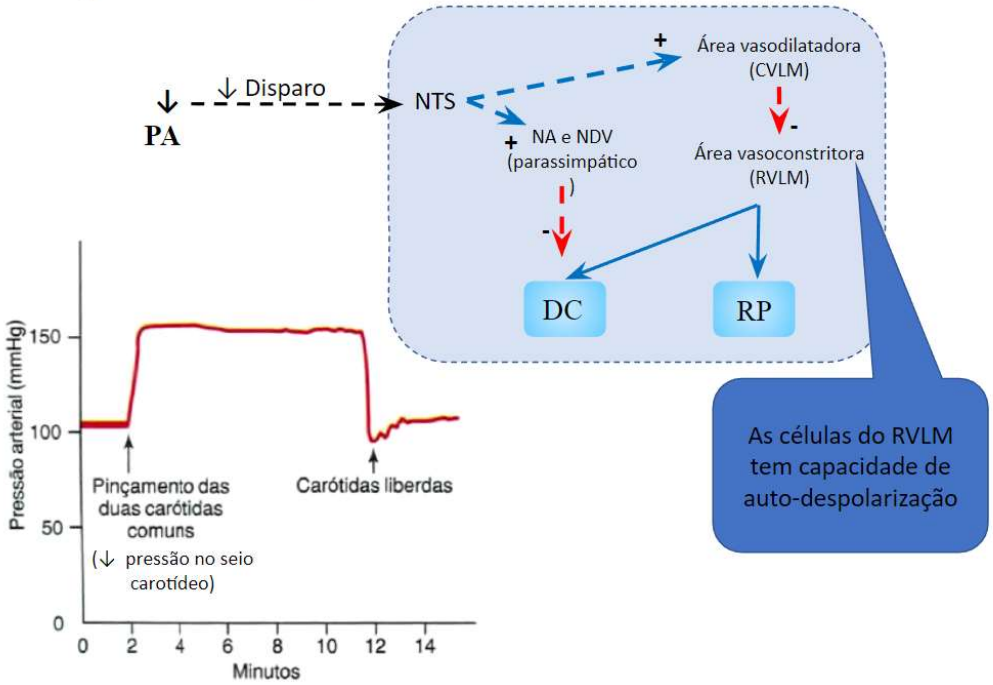


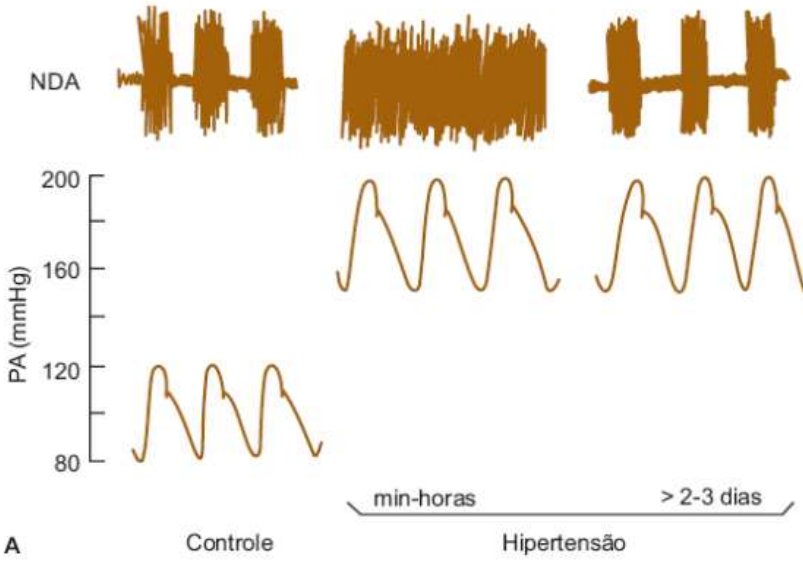

- Considerando uma situação de hipotensão, a frequência de disparo dos barorreceptores será reduzida, dessa maneira, a inibição do neurônio eferente simpático presente no bulbo ventrolateral rostral será suprimida, com isso haverá um predomínio do tônus simpático -> taquicardia reflexa e vasoconstrição.

Maria Gabriella Pereira dos Santos

# Resposta a ↓ na PA

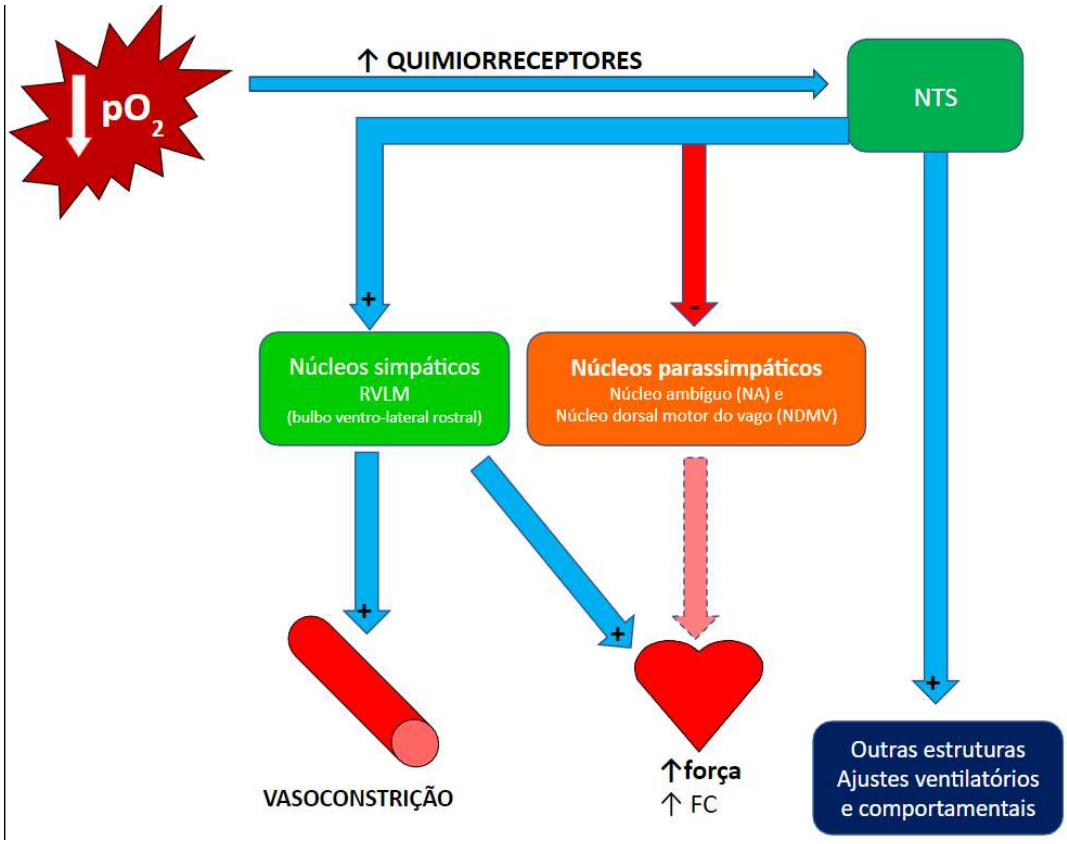



- A atuação dos barorreceptores influencia tanto no débito cardíaco (frequência cardíaca e força de contração) quanto na resistência arteriolar (vasoconstrição ou vasodilatação) do organismo.
- Capacidade de adaptação
  - ➢ Cronicidade (2-3 dias) da PA elevada faz com que os barorreceptores retornem à ativação basal, isto é, os mesmos passam a entender o valor elevado da PA como o novo valor “normal”.
  - ➢ Hipertensos apresentam adaptação dos barorreceptores para níveis de pressão elevados.
  - ➢ A hipotensão não gera adaptação, uma vez que é incompatível com a vida a longo prazo.



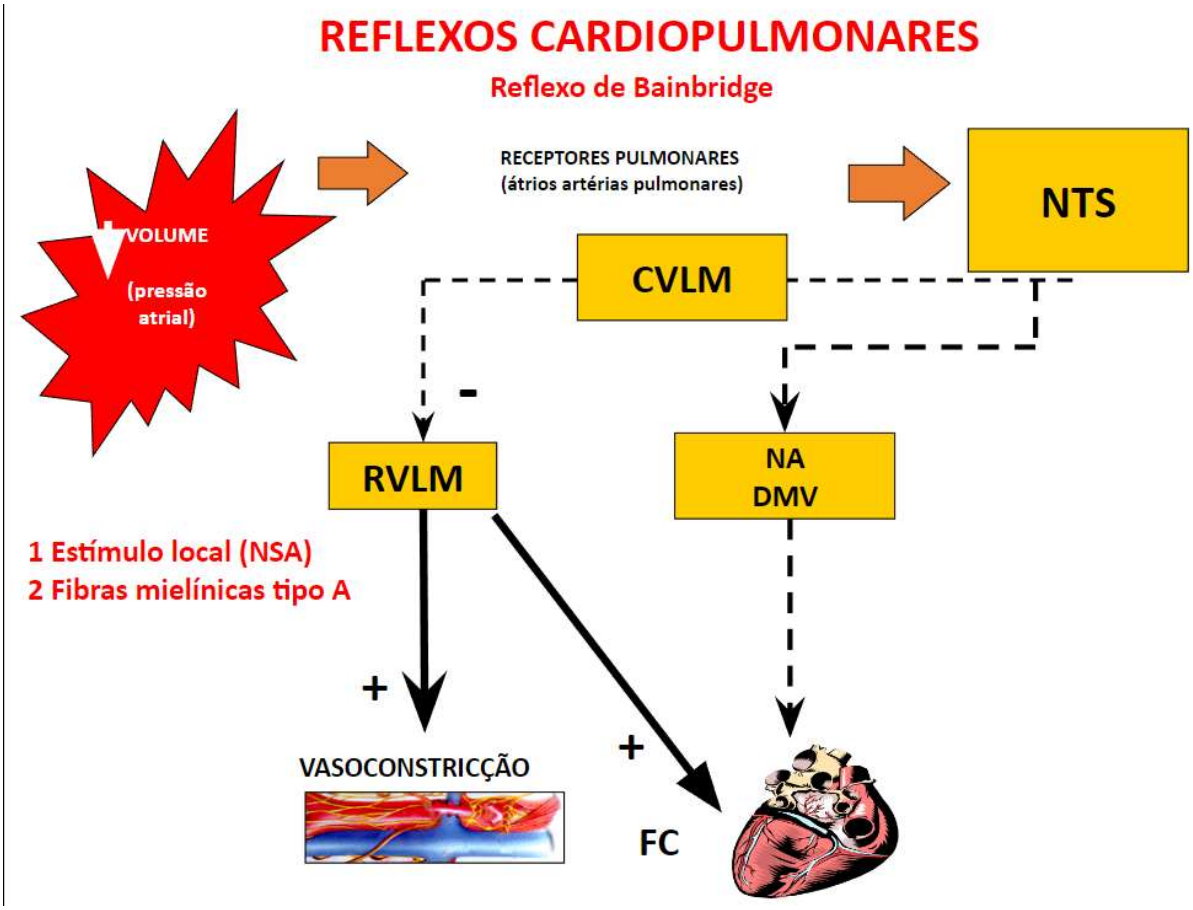
## *Quimiorreflexo*

- Quimiorreceptores localizados na bifurcação carotídeo e no arco aórtico (corpos ou glomos carotídeo e aórticos), os quais respondem à diminuição da pressão parcial de oxigênio.
- Redução da PA -> hipoperfusão -> redução da pressão parcial de oxigênio.
- Aferências:
  - ➢ Nervo vago (aórticos)
  - ➢ Nervos Hering e Glossofaríngeo (carotídeos)
- Os sinais transmitidos dos quimiorreceptores para o centro vasomotor exitam esse centro e isso faz elevar a PA.




## *Reflexos cardiopulmonares*

- Mecanorreceptores presentes nos átrios, coronárias, pericárdio e vasos torácicos como as artérias e veias pulmonares.
- Tais reflexos apresentam respostas paralelas aos barorreceptores
- Respondem à variação da pressão de enchimento atrial e ventricular (volume sanguíneo).
  - ➢ Quedas na pressão de enchimento atrial e ventricular (diminuição da frequência de disparo dos receptores cardiopulmonares) => aumento do tônus simpático e diminuição do vagal
- Aferência pelo nervo vago.




*NA: núcleo ambíguo*
*DMV: núcleo motor dorsal do vago.*
*CVLM: bulbo ventrolateral caudal*
*RVLM: bulbo ventrolateral rostral*

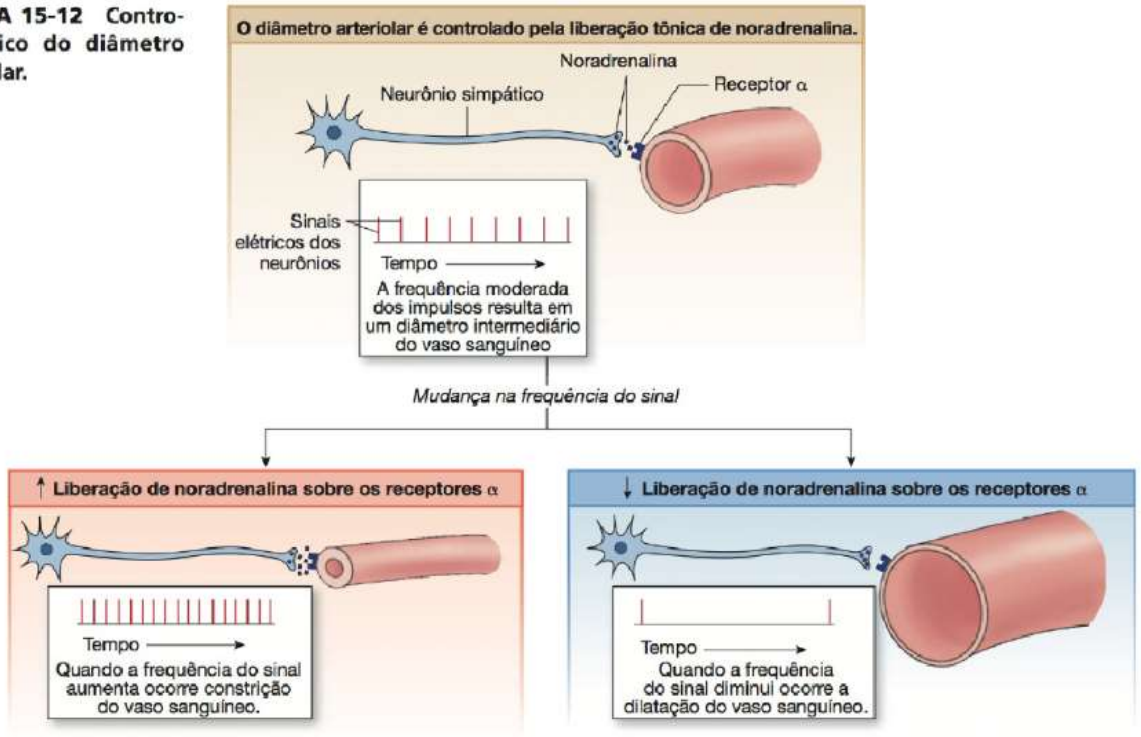
OBS:

- ➔ Um reflexo é constituído pelos seguintes componentes/características:
    1. Trata-se de um circuito fechado (vai e volta para o mesmo local).
    2. Receptor periférico
    3. Fibra aferente para o SNC
    4. Centro integrador (SNC)
    5. Fibra eferente
- ➔ O sistema simpático (BVLr) é auto excitatório -> o “freio” do sistema simpático é o BVLc.
- ➔ Enquanto que o aumento da frequência de disparo dos barorreceptores e dos receptores cardiopulmonares promove uma estimulação parassimpática, o aumento da frequência de disparo dos quimiorreceptores arteriais promove uma estimulação simpática.
- ➔ Inervação parassimpática cardiovascular
    - Inerva o nodo sinoatrial e a musculatura cardíaca
    - Os efeitos da estimulação parassimpática sobre a atividade cardíaca são **diminuição acentuada da frequência cardíaca** e **ligeira diminuição na contratilidade do coração.**

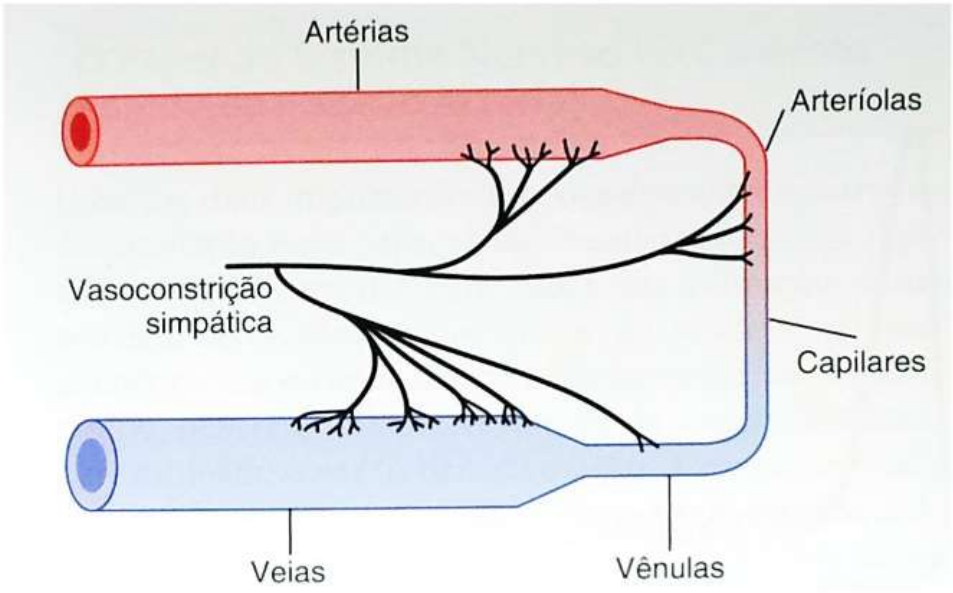
➔ Inervação simpática cardiovascular

- Inerva ambos os nodos e a musculatura cardíaca.
- Os efeitos da estimulação simpática sobre a atividade cardíaca são aumento acentuado da frequência e da contratilidade cardíaca.
- A regulação da resistência vascular periférica é ditada pelo diâmetro arteriolar, o qual é controlado pela liberação tônica de noradrenalina por fibras simpáticas.

**JRA 15-12** Contro-
ônico do diâmetro
riolar.


O diâmetro arteriolar é controlado pela liberação tônica de noradrenalina.
Noradrenalina
Neurônio simpático
Receptor α
Sinais elétricos dos neurônios
Tempo
A frequência moderada dos impulsos resulta em um diâmetro intermediário do vaso sanguíneo
Mudança na frequência do sinal
↑ Liberação de noradrenalina sobre os receptores α
Tempo
Quando a frequência do sinal aumenta ocorre constrição do vaso sanguíneo.
↓ Liberação de noradrenalina sobre os receptores α
Tempo
Quando a frequência do sinal diminui ocorre a dilatação do vaso sanguíneo.

- Todos os vasos sanguíneos são inervados pelo simpático, exceto:
  - ➢ capilares
  - ➢ esfíncteres pré-capilares



## *Mecanismos de regulação da PA a longo prazo (mecanismos humorais)*

- ➔ Por serem mecanismos não adaptáveis, são efetivos no controle da pressão arterial a médio e longo prazo.
- ➔ Controle mais sustentado da PA
  - Em geral, esses mecanismos operam em intervalos de tempo que vão de algumas horas até dias e meses.

**Tabela 28.1 Resumo dos principais hormônios, classificação química e local onde são sintetizados, armazenados e/ou excretados na circulação sanguínea para promover seus efeitos no controle da pressão arterial.**

| Sítio de secreção | Natureza | Hormônio |
|---|---|---|
| Medula da adrenal | Aminas biogênicas | Epinefrina/norepinefrina |
| Neuro-hipófise | Peptídeo | Vasopressina (ADH) |
| Rins | Peptídeo | Angiotensina (SRA-aldosterona) |
| Átrios | Peptídeo | Peptídeo natriurético atrial |

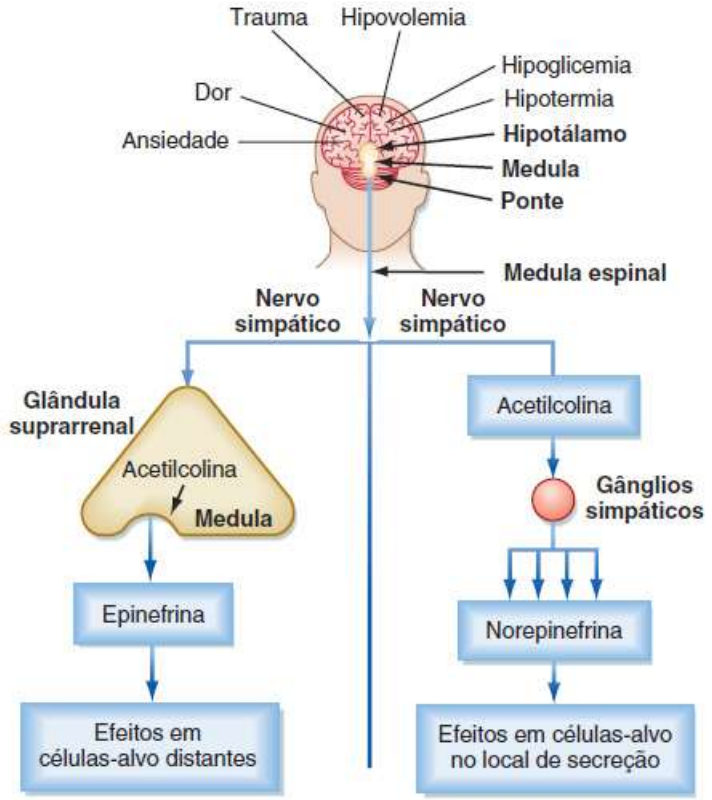
- ➔ Dependem da síntese e secreção de hormônios.
- ➔ Controlam a PA em um intervalo de tempo maior (de algumas horas até alguns dias) do que o controle neural.

## *Liberação de catecolaminas pela medula da adrenal*

- Em certas condições patológicas (trauma, hipovolemia, hipotermia, hipoglicemia), fisiológicas (durante a realização de atividades físicas) e emocionais (ansiedade, medo, estresse), o SNA simpático promove a liberação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), as quais agem nos receptores adrenérgicos distribuídos pelo organismo.

| Tipos | Tecidos | Respostas |
|---|---|---|
| $\alpha_1$ | Musculatura lisa vascular<br>Musculatura lisa genitourinária<br>Fígado | Contração<br>Contração<br>Glicogenólise |
| $\alpha_2$ | Células β<br>Terminais neurais<br>Musculatura lisa vascular | ↓ Secreção de Insulina<br>↓ Liberação de Noradrenalina<br>Contração |
| $\beta_1$ | Coração<br><br>Aparelho justaglomerular | ↑ Contratilidade, ↑ FC<br>↑ Vc NAV<br>Liberação de renina |
| $\beta_2$ | Musculatura lisa vascular<br>Musculatura lisa brônquica<br>Fígado<br>Músculo esquelético | Relaxamento<br>Relaxamento<br>Glicogenólise e Gliconeogênese<br>Glicogenólise |
| $\beta_3$ | Tecido Adiposo | Lipólise |

- A liberação de catecolaminas ocorre tanto pela liberação direta das fibras pós-ganglionares simpáticas (noradrenalina; atuação em células-alvo específicas) quanto pelas células cromafins da medula adrenal (noradrenalina e adrenalina; atuação sistêmica)




- Adrenalina
  - ➢ Maior afinidade por receptores beta-adrenérgicos.
  - ➢ Ativação dos receptores beta 2 presentes principalmente no leito vascular da musculatura esquelética e nas artérias coronárias -> vasodilatação.
  - ➢ De maneira indireta, induz a síntese de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador.
- Noradrenalina
  - ➢ Maior afinidade por receptores alfa-adrenérgicos.
  - ➢ Ativação de receptores alfa 1 presentes no leito vascular (vasos sanguíneos de capacitância e de resistência) dos demais tecidos -> vasoconstrição (redirecionamento do sangue para musculatura lisa e coração cujos vasos sanguíneos sofreram dilatação).
    - ❖ Vasoconstrição de vasos sanguíneos de capacitância (veias)-> aumento da pressão venosa -> aumento do retorno venoso -> aumento do débito cardíaco.
    - ❖ Vasoconstrição de vasos de resistência (arteríolas) -> aumento da resistência vascular periférica > aumento da pressão arterial -> aumento da velocidade do fluxo sanguíneo.
  - ➢ Ativação de receptores beta-adrenérgicos do tipo 1 presentes no miocárdio -> aumento da força de contração e da frequência cardíaca.

- Apesar das diferenças na afinidade entre catecolaminas e receptores, a adrenalina e a noradrenalina são capazes de ativar todos os tipos de receptores adrenérgicos

*Vasopressina*

- A liberação da VP na corrente sanguínea é estimulada pelo **aumento da osmolaridade plasmática (aumento da concentração plasmática de sódio ou desidratação)**, queda no volume sanguíneo (**hipovolemia)** e/ou **diminuição mantida na PA.**
- Variações mínimas na osmolaridade plasmática são suficientes para promover a ativação dos osmorreceptores, os quais são receptores que detectam as variações de osmolaridade plasmática.
- Os **osmorreceptores estão localizados no hipotálamo**, em núcleos destituídos de barreira hematoencefálica denominados "órgãos circunventriculares" (CVOs).
- Os CVOs possuem conexões sinápticas diretas com os neurônios magnocelulares dos núcleos paraventricular e supraóptico, os quais são responsáveis por produzir vasopressina.
- Quando há aumento da osmolaridade plasmática, os osmorreceptores são ativados, realizando sinapse com os neurônios magnocelulares do PVN e do SON. Isso promove a liberação de VP pelos terminais axonais na neuro-hipófise, fazendo com que esse neuropeptídeo seja secretado na circulação sanguínea.
- A VP na corrente sanguínea atua em receptores V1 (vasos arteriais) e V2 (renais).
- Ativação de V1 (receptor metabotrópico acoplado à Gq presente no leito vascular) -> vasoconstrição -> aumento da resistência periférica total -> aumento da pressão arterial.
- Ativação de V2 (receptor metabotrópico acoplado à Gs presente na membrana basolateral dos túbulos coletores renais) -> promove o tráfego de vesículas intracelulares contendo aquaporinas de tipo 2 e a consequente fusão dessas proteínas à membrana apical das células dos túbulos coletores -> maior reabsorção de água -> aumento do volume sanguíneo -> aumento da pressão arterial.
- A VP promove a reabsorção de água não apenas pelo aumento da densidade de aquaporinas nos túbulos coletores, mas também pelo aumento gradiente osmótico através da zona interna da medula renal.
    - Na zona externa da medula renal, a VP promove o **aumento da reabsorção de NaCl** pela alça de Henle espessa, ocasionando o **aumento da osmolaridade intersticial,** além de promover maior permeabilidade a ureia na porção medular do túbulo coletor. Isso aumenta o gradiente osmótico e favorece ainda mais a reabsorção de água pelo ducto coletor.
- **A atuação da vasopressina em situações de aumento da osmolaridade plasmática impede grandes variações da pressão sanguínea, uma vez que a elevação da concentração de soluto no plasma induz a ativação de mecanismos fisiológicos voltados para o aumento da volemia**

**intravascular (com consequente redução das osmolaridade), como o estímulo para o aumento da ingesta hídrica e a diminuição da excreção de água na urina.**

- Além das variações da osmolaridade plasmática, a hipotensão e a hipovolemia são estímulos potentes para a liberação de VP.
- A liberação de VP frente a episódios de hipotensão e hipovolemia acontecem por meio da ativação do barorreflexo -> os potenciais de ação que chegam até o bulbo (NTS), provenientes da intensa diminuição da PA, ascendem até o hipotálamo para estimular a liberação de VP na circulação sanguínea e promover seus efeitos vasoconstritores e renais, no sentido de aumentar a resistência vascular periférica e a volemia para restabelecimento dos níveis de PA.

## *Sistema renina-angiotensina-aldosterona*

- O aparelho justaglomerular é uma estrutura do néfron, formada pelas arteríolas aferente e eferente rennais e pela mácula densa (conjunto de células epiteliais especializadas da porção final da alça de Henle que se conecta ao glomérulo; armazenamento da enzima renina).
- A liberação de renina pelas células justaglomerulares é dependente de três principais fatores:
  - ➢ Diminuição da pressão de perfusão renal (barorreceptores renais)
    - ❖ Barorreceptores localizados nas células granulares da arteríola aferente renal apresentam redução da frequência de despolarização em decorrência da diminuição de perfusão renal (hipotensão arterial) -> atuação simpática (liberação de noradrenalina que atua nos receptores beta-adrenérgicos do AJG) -> liberação de renina -> aumento compensatório da PA.
    - ❖ Melhora da perfusão renal (regularização da PA) promove inibição da liberação de renina, devido ao aumento da frequência de despolarização dos barorreceptores.
  - ➢ Aumento da atividade dos nervos simpáticos renais.
  - ➢ Diminuição da concentração de cloreto de sódio nas células da mácula densa.
    - ❖ Diminuição do volume circulante efetivo (líquido extracelular vascular) acarreta em diminuição da filtração glomerular, consequentemente, a concentração de cloreto de sódio no lúmen da mácula densa é reduzida -> liberação de renina.
- Além da liberação de renina, as células da mácula densa, de acordo com a concentração de cloreto de sódio detectada, secretam substâncias vasoconstritoras ou vasodilatadoras que atuam na arteríola aferente renal.
  - ➢ Vasoconstrição arteríola aferente -> diminuição da taxa de filtração glomerular.
  - ➢ Vasodilatação da arteríola aferente -> aumento da taxa de filtração glomerular.

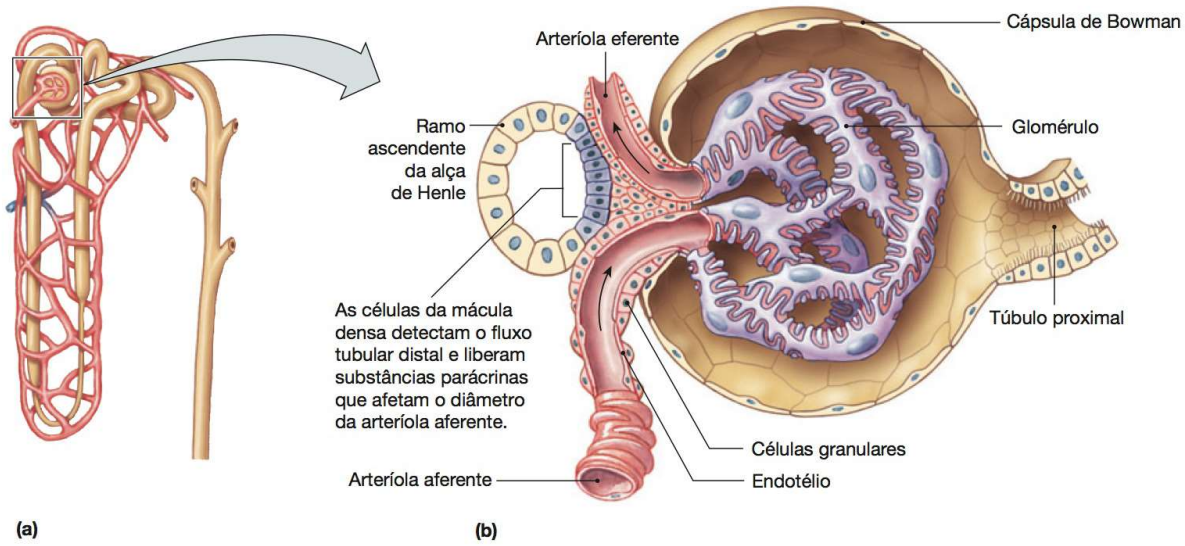
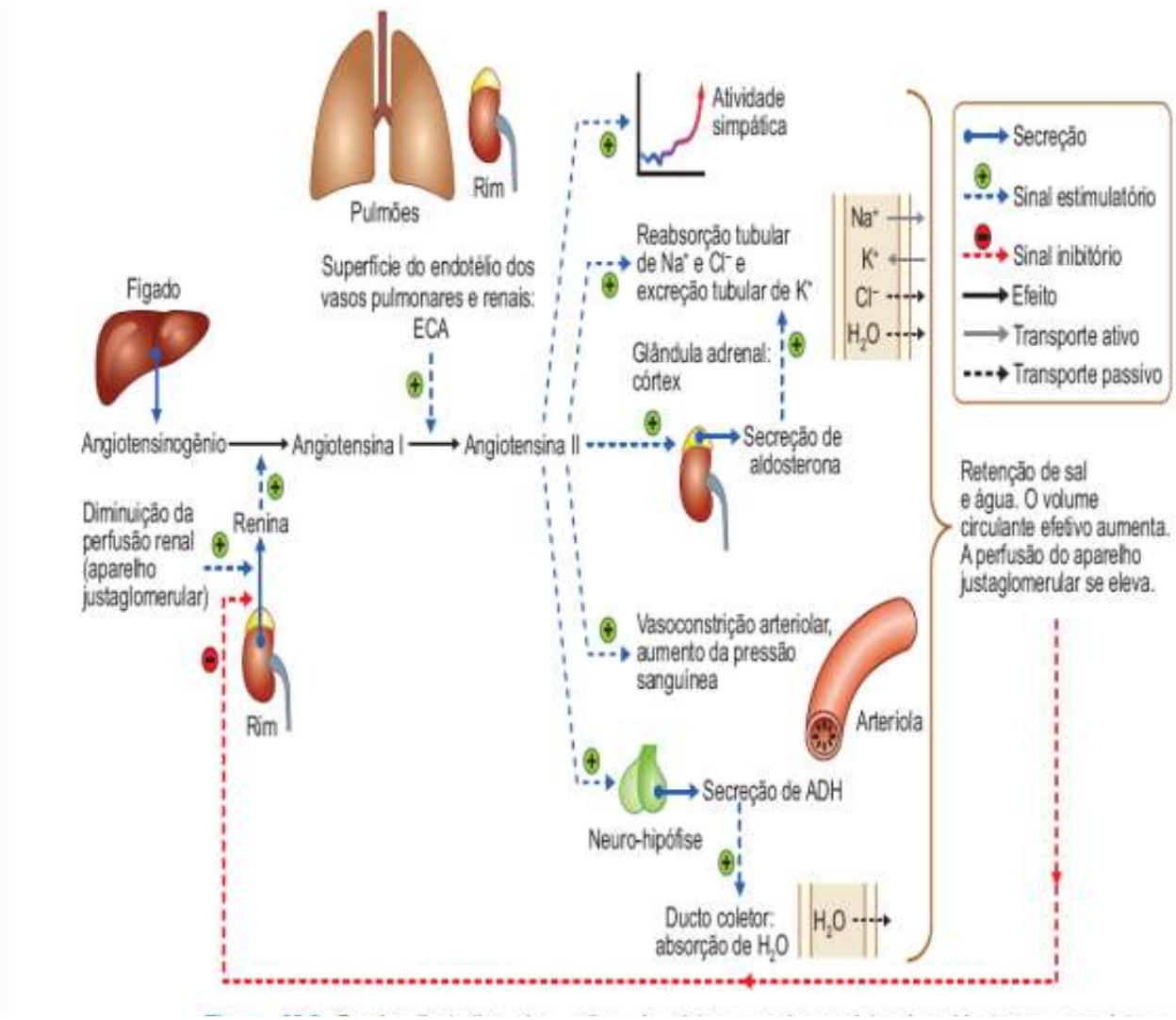



**FIGURA 19-9 O aparelho justaglomerular consiste em mácula densa e células granulares.**

- A renina na corrente sanguínea promove a clivagem de um peptídeo denominado de angiotensinogênio, o qual é sintetizado no fígado e liberado para a circulação sanguínea.
- Angiotensinogênio —-renina—--> angiotensina I.
- A angiotensina I sofre a ação de uma enzima denominada enzima conversora de angiotensina (ECA).
- Angiotensina I —---ECA—---> Angiotensina II.
- A angiotensina II apresenta atuação vascular (vasoconstrição) e nervosa (aumento da atuação simpática, liberação de VP, estímulo de sede, apetite pelo sal, dessensibilização barorreflexa do núcleo do trato solitário), além disso, também é responsável pela liberação de aldosterona.
- Mecanismos de ação da angiotensina II
  - ➢ **Vasoconstrição arterial**: ANG II se liga aos seus receptores do subtipo AT1 (receptor metabotrópico acoplado à Gq) na musculatura lisa vascular -> vasoconstrição -> aumento da PA.
  - ➢ **Liberação de aldosterona** pelo córtex da glândula adrenal: a aldosterona é um hormônio que promove a reabsorção de sódio (aumento da biossíntese e expressão de canais de sódio no néfron) e consequentemente de água nos ductos e túbulos coletores renais -> aumento do volume circulante efetivo -> aumento da PA.
  - ➢ A ANG II é uma **potente substância dispsogênica**, isto é, estimula os centros de sede e o apetite pelo sal, além disso também estimula a **liberação de vasopressina** pela neuro-hipófise (órgãos circunventriculares possuem receptores AT1).
  - ➢ Atividade simpática periférica: facilitação da neurotransmissão noradrenérgica das fibras pós-ganglionares simpáticas (aumento da liberação e diminuição da recaptação da noradrenalina), por meio da ativação de receptores AT1 -.> **aumento da atividade simpática**.
  - ➢ Atividade simpática central: ativação de receptores AT1 presentes em núcleos que controlam o SNA simpático -]> aumento da atividade

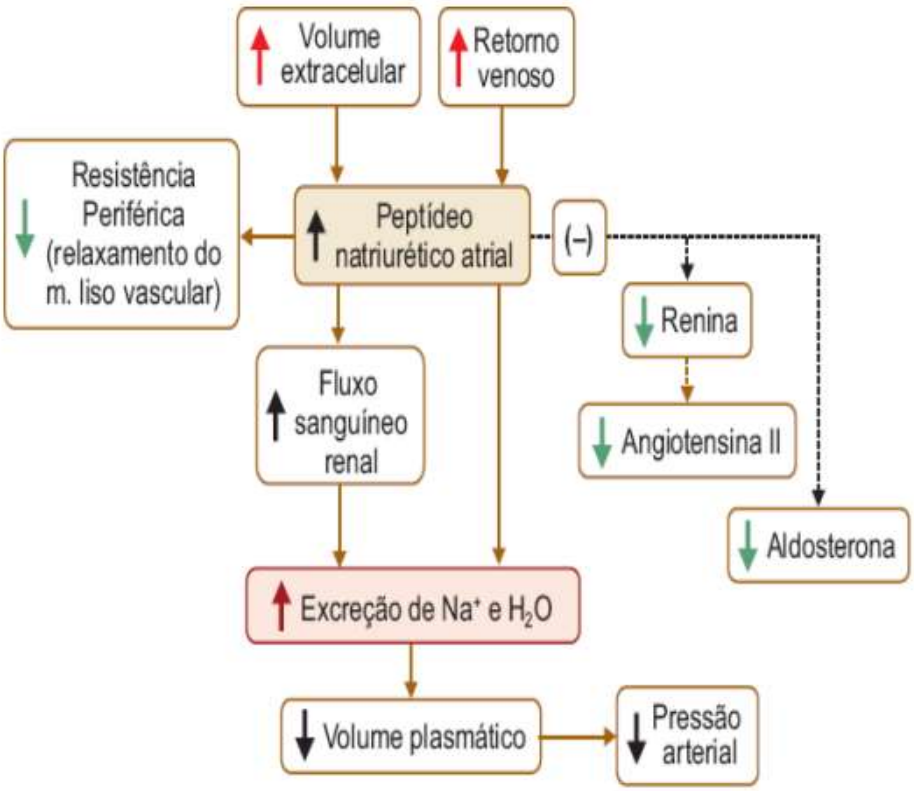
simpática para diversos territórios, em especial para vasos arteriais -> aumento da resistência periférica (vasoconstrição) -> aumento da PA.

- ➢ Atuação no núcleo solitário -> diminuição da sensibilidade barorreflexa -> bradicardia reflexa ao aumento da PA é inibida.



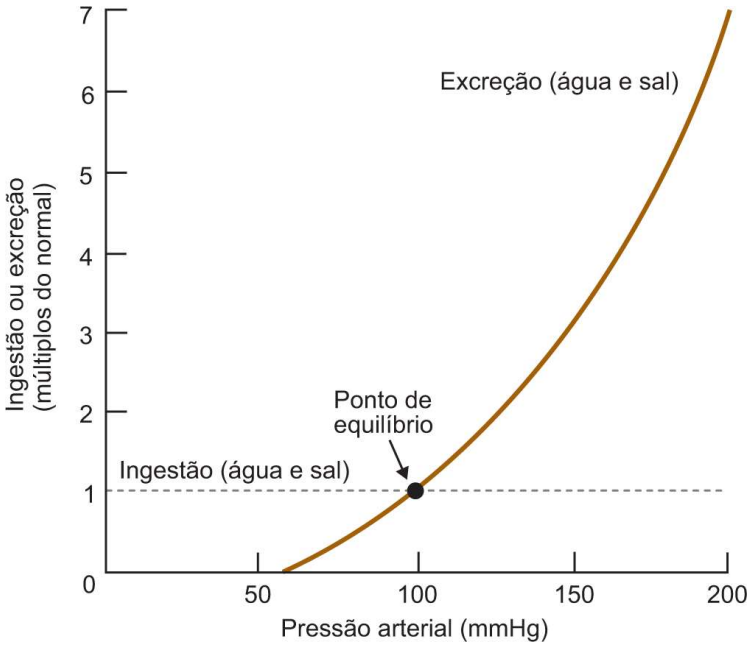

*Peptídeo natriurético atrial*

- Peptídeo liberado pelos miócitos atriais em resposta à distensão de suas paredes.
- Apresenta atuação tanto em território vascular quanto renal.
  - ➢ Vasodilatação renal: aumento do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular.
  - ➢ Vasodilatação generalizada: a ação do PNA nos seus receptores ANPA, ANPB, que possuem atividade guanilato ciclase da musculatura lisa vascular, favorece a vasodilatação .
  - ➢ Efeito antagônico do sistema renina-angiotensina-aldosterona.




*Papel dos rins no controle da PA*

- ➔ PA e volume sanguíneo são fatores intimamente relacionados.
- ➔ O "volume circulante efetivo" é o volume de sangue que circula no leito arterial e perfunde os órgãos do organismo, em situações fisiológicas tal volume corresponde a cerca de 30% do volume sanguíneo total.
- ➔ Alterações no volume circulante arterial interferem na PA.
- ➔ O volume circulante total é regulado por duas variáveis:
    - Volume do líquido extracelular (composto pelo volume do líquido intersticial e pelo volume do plasma sanguíneo).
        - ➢ O controle desse fator é feito pela regulação do conteúdo de sódio iônico corporal (balanço de sódio).
    - Osmolaridade extracelular
        - ➢ O controle desse fator é feito pela regulação do conteúdo de água circulante (balanço de água).
- ➔ Tanto o controle do volume do LEC quanto o da osmolaridade extracelular apresentam os rins como órgãos efetores.
- ➔ Mecanismos físicos e hormonais contribuem para o balanço de sódio e água.
- ➔ Mecanismos físicos (PA)
    - A elevação da pressão arterial provoca um aumento na taxa de filtração glomerular (TFG), o que leva a um aumento da carga filtrada de Na+ -> aumento da excreção de sódio e água **(natriurese pressórica).**




➔ Mecanismos hormonais

- Várias fatores hormonais contribuem para a regulação da excreção renal de sódio e água, dentre eles, pode-se citar a VP, o peptídeo natriurético atrial, fatores derivados do endotélio e o sistema renina-angiotensina-aldosterona.